

ÉTUDE

N° 544

DE

LA COCAÏNE

ET DE SES SELS

AU POINT DE VUE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE

SYNTHÈSE

Présentée à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

le décembre 1893

PAR

Gabriel VÉROLY

né à Avignon (Vaucluse)

POUR OBTENIR LE GRADE DE PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

MONTPELLIER

IMPRIMERIE SERRE ET ROUMÉGOUX, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5

1893

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SŒURS

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

G. VÉROLY.

A Monsieur GAY

Professeur à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

A Monsieur ASTRE

Professeur agrégé à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

G. VÉROLY.

INTRODUCTION

Dans ce travail, nous nous sommes proposé d'étudier la cocaïne et ses sels au point de vue chimique et au point de vue pharmaceutique. Nous avons cru devoir consacrer le premier chapitre à l'histoire de la coca et à sa récolte.

Néanmoins nous tenons à faire remarquer que cette étude a surtout pour objet la cocaïne et ses sels.

Le second chapitre comprendra les caractères chimiques, la préparation et la synthèse de la cocaïne.

Le troisième chapitre comprendra la toxicologie et la recherche de la cocaïne.

Enfin, dans le quatrième chapitre, nous nous occuperons de la pharmacologie de la cocaïne et de ses sels.

Que M. Gay, professeur à l'Ecole de pharmacie de Montpellier, qui a bien voulu nous diriger dans ce travail, reçoive ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Nous croyons également de notre devoir de prier M. Astre, professeur à la même Ecole, de recevoir ici l'hommage de notre profonde gratitude pour les bons conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer durant tout le cours de nos études.

ÉTUDE
DE
LA COCAÏNE ET DE SES SELS

AU POINT DE VUE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE

HISTOIRE DE LA COCA

CARACTÈRES BOTANIQUES. — RÉCOLTE. — ALCALOÏDES DE LA COCA.

La coca (*Erythroxylon coca*) est originaire de l'Amérique du Sud. Les botanistes qui s'en sont occupés ne sont pas d'accord sur la véritable famille à lui assigner; c'est ainsi que de Jussieu la place dans les Malpighiacées, de Lamark dans

celle des Rhamnées et de Candolle dans celle des Erythroxyllées, dont il n'existe qu'un seul genre: le g. *Erythroxyllum*.

L'Erythroxyllon coca est un arbrisseau qui atteint de 0^m50 à 1^m50 de hauteur, et dont la tige est environ de la grosseur d'un doigt. Dans nos climats, il ne dépasse guère 1^m; sa racine, peu épaisse, présente des divisions multiples et ténues; son tronc est couvert d'une écorce rugueuse, presque toujours glabre, de coloration blanchâtre; ses branches et ses rameaux sont parfois épineux, lorsque le sol ne lui convient pas très bien (1).

Les feuilles sont alternes, pétiolées, accompagnées à leur base d'une stipule double intra-axillaire; elliptiques lancéolées; parallèlement à la nervure médiane, on observe deux saillies longitudinales qui, partant de la base des feuilles, s'étendent jusqu'à leur pointe en décrivant une courbe légère.

La feuille de coca récoltée au Pérou est plus grande et plus épaisse que la feuille de coca de Bolivie, elle est plus riche en alcaloïdes, par conséquent plus amère. Cependant la feuille de Bolivie possède un parfum exquis et suave, qui la fait préférer à la première par les Coqueros.

Les feuilles de coca du Brésil et de la Colombie sont beaucoup plus petites que celles du Pérou et de la Bolivie, leur couleur est beaucoup plus pâle, elles ne renferment que des traces d'alcaloïdes.

Les fleurs, petites, régulières, hermaphrodites, blanches ou jaune-verdâtre, sont ou solitaires, ou groupées en petits bouquets à l'aisselle des feuilles ou des bractées.

Les sépales, unis à la base, lancéolés, sont d'un vert tendre blanchâtre avec le sommet. Les pétales, longs d'un demi-

(1) Mémoire sur la coca du Pérou, par Manuel A. Fuentes.

centimètre, aigus, blanc-jaunâtre, répandent une odeur assez agréable. Ils sont munis d'un appendice intérieur de même couleur et de même consistance, surchargé de chaque côté d'une aile ascendante, frangée, irrégulièrement triangulaire.

Les étamines forment à la base un tube blanc, légèrement charnu. *Anthères* un peu oblongues, jaunes, dépassant les pétales. L'*ovaire* est ovoïde, vert, le style qui la surmonte se sépare en 3 branches divergentes, munies à leur extrémité d'un stigmate capité.

Le fruit est une drupe allongée, de coloration rouge à l'état frais, brunâtre lorsqu'il est sec. Il est constitué par une chair molle, peu épaisse, au centre de laquelle se trouve une graine.

Cette graine présente des sillons longitudinaux et des saillies verticales qui rendent sa coupe irrégulièrement hexagonale. Lorsque le fruit est desséché, la peau prend une coloration brunâtre, se ratatine et se moule sur les saillies et les anfractuosités de la graine.

Récolte de la coca. — La plante commence à donner sa première récolte au bout d'un an et demi. La feuille est seule employée. La cueillette doit être pratiquée par un temps sec; elle est confiée généralement à des femmes et consiste tout simplement à détacher chaque feuille avec les doigts.

Les feuilles sont d'abord placées dans un linge que les indigènes portent en sautoir, puis reçues dans des couvertures que l'on porte avec soin sous des hangars, à l'abri de la pluie et de l'humidité. On les laisse ensuite sécher à l'air.

La récolte de la coca est pour les indigènes une occasion de réjouissances, comme pour nos paysans les moissons et les vendanges. Le jour où la cueillette des feuilles est terminée, les personnes qui ont participé à ce travail se réunis-

sent et célèbrent par des danses et des libations la fin de la récolte. (Voyage dans la région du Titicaca, par Paul Marcoy).

A l'époque où Pizarre aborda sur la côte péruvienne, la feuille de coca était déjà en grand honneur parmi les indigènes. Elle était considérée comme une plante divine, un fétiche aux vertus merveilleuses et surnaturelles, et les champs où elle croissait étaient vénérés comme des sanctuaires. Son usage en était réservé aux grands et aux prêtres. Quelquefois cependant, lorsque le souverain voulait accorder une faveur à ses sujets, il leur permettait de mâcher des feuilles de coca.

De nos jours, l'usage de la coca est très répandu, surtout chez les Indiens. Mais ces peuples n'obéissent pas seulement au sentiment religieux qui leur a fait diviniser la feuille de coca, ils la considèrent comme un agent permettant à leur estomac de supporter un jeûne prolongé.

Alcaloïdes de la coca.— Les feuilles de coca contiennent deux alcaloïdes, utilisés en thérapeutique : l'*hygrine* et la *cocaïne*.

Hygrine.— Elle a été isolée par M. Wœhler, puis par Lossen, c'est une base liquide volatile, pouvant être distillée en présence de l'eau. Sa réaction est très alcaline, elle donne des fumées blanches en présence des acides volatils; elle fournit avec le sublimé un précipité laiteux qui finit par se réunir en gouttes huileuses; elle n'est pas vénéneuse. Son odeur rappelle la triméthylamine.

Elle forme des sels avec les acides.

Le chlorhydrate est cristallisable, quoique très déliquescent.

Le chloroplatinate est un précipité jaune, floconneux, incristallisable, qui se décompose à l'ébullition.

Extraction.— Wœhler l'a isolée en traitant les feuilles de coca par l'alcool amylique; Lossen a fait connaître le procédé d'extraction suivant :

On traite la liqueur qui a servi à extraire la cocaïne par un excès de carbonate de soude et on l'agite avec de l'éther. Par l'évaporation, l'éther abandonne un liquide brun qui contient l'hygrine.

L'hygrine paraît se dégager lorsqu'on chauffe des feuilles de coca avec une lessive de soude caustique ou un lait de chaux (1).

Cocaïne.— Cet alcaloïde a une importance beaucoup plus grande et constituera le sujet principal de notre travail.

(1) Alcaloïdes.— Dupuy. De la cocaïne.

DE LA COCAÏNE ET DE SES SELS

CARACTÈRES. — PRÉPARATION. — SYNTHÈSE

La cocaïne qui existe dans les feuilles de l'Erythroxylon coca dans la proportion de 0,02 à 0,20 p. 100, entrevue en 1855 par Gœdeke, sous le nom d'Eythroxylina, a été découverte et bien définie en 1860 par Niemann; mais plus tard; Wœhler et Lossen ont repris cette étude et lui ont assigné la formule actuellement acceptée :



La cocaïne est un corps qui cristallise en petits prismes à 4 ou 6 pans, appartenant au type clinorhombique. Ce sont de fines aiguilles soyeuses ou d'étroites lamelles brillantes, incolores, inodores, d'une saveur amère. Soluble dans environ 700 fois son poids d'eau, la cocaïne est plus soluble encore dans l'alcool et le chloroforme, et surtout dans l'éther. Elle se dissout aussi dans l'alcool amylique, dans l'huile de ricin, dans 1/20 de vaseline, enfin dans l'hygrine (1)

De réaction franchement alcaline, elle se dissout dans les acides dilués et les neutralise en donnant des sels difficilement cristallisables, sauf le chlorhydrate, qui s'obtient assez bien cristallisé.

(1) Alcaloïdes. — Dupuy.

Sous l'influence de la chaleur, elle fond à 98°, et si on la laisse refroidir, elle se prend en une masse cristalline ; mais si on élève davantage la température, elle se décompose en grande partie en donnant des produits ammoniacaux ; une faible partie seulement paraît se volatiliser sans décomposition ; cela tiendrait peut-être à ce que la cocaïne employée est un mélange de 3 cocaïnes.

Laborde, en effet, signale dans les feuilles de coca 3 alcaloïdes distincts obtenus par Duquesnel.

1° *Une cocaïne proprement dite.* — Cristallise en aiguilles blanches, inodore, de saveur amère. Peu soluble, de réaction fortement alcaline, surtout lorsqu'on la dissout dans l'eau légèrement alcoolisée. Elle sature bien les acides et donne des sels solubles difficilement cristallisables.

2° *Une cocaïne dite neutre.* — Cristallise, ainsi nommée parce qu'elle n'a pas d'action sensible sur le papier de tournesol. Elle se combine aux acides et donne des sels cristallisables. Peu abondante dans la feuille, elle est peu soluble dans l'eau.

3° *Une cocaïne liquide.* — Produit sirupeux, contenant peut-être encore quelques aiguilles de *cocaïne* proprement dite. Soluble dans l'eau, réaction alcaline très énergique, presque caustique sur la langue.

Elle sature bien les acides et donne des sels, encore mal connus.

Ces trois principes existent dans la feuille de coca dans les proportions suivantes :

- 3/1000 de cocaïne vraie.
- 0 5/1000 de cocaïne neutre.
- 2/1000 de cocaïne liquide (1).

(1) Alcaloïdes. — Dupuy.

Réactions. — A chaud, la cocaïne, par un alcali puissant, dégage une odeur fétide due à l'hygrine formée.

En solution concentrée, elle précipite par les alcalis caustiques.

Avec l'ammoniaque, elle donne un précipité soluble dans un excès de réactif.

Le chlorhydrate de cocaïne pur doit se dissoudre sans coloration dans l'acide sulfurique concentré et froid; chauffé sur une lame de platine, il ne doit pas laisser de résidu.

Goeldner indique une réaction caractéristique et très sensible de la cocaïne: 6 gouttes d'acide sulfurique pur et concentré sont introduites avec 1/6 de grain de résorcine dans un verre de montre; un peu après, on ajoute 1/3 de grain de chlorhydrate de cocaïne. Une belle coloration bleue se produit; par l'addition d'une goutte de solution de soude, elle se change en une teinte rose pâle.

Fluckiger recommande la réaction suivante, indiquée par le Dr Giesel: si à une solution d'un sel de cocaïne dans l'eau on ajoute une solution de permanganate de potasse à 1/300, il se produit un sel d'alcaloïde violet, insoluble, qui prend quelquefois l'aspect cristallin.

D'après Schell, le mélange d'un sel de cocaïne et de calomel, exposé à l'air humide, se colore en noir. L'auteur explique ce fait par la séparation du mercure métallique et la formation d'un sel double de bichlorure de mercure et du sel de cocaïne. Cette réaction n'est pas caractéristique pour le chlorhydrate de cocaïne, car le chlorhydrate de pilocarpine donne aussi cette réaction à un degré plus marqué encore (1).

(1) Chem. Centralhalle 1893, p. 586.

Elle est encore précipitée par :

Le carbonate de soude,

Le carbonate d'ammoniaque,

Les bicarbonates alcalins,

Le proto-chlorure d'étain,

Le bichlorure de mercure,

L'acide phospho-molybdique.

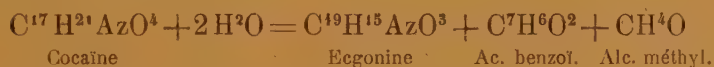
L'iodure de potassium ioduré ou l'eau iodée donne un précipité brun.

Le chlorure d'or, le chlorure de platine et l'acide picrique donnent un précipité jaune qui, chauffé, dégage de l'acide benzoïque.

L'acide chlorhydrique sec passant sur de la cocaïne provoque un fort dégagement de chaleur.

La cocaïne chauffée à 100° avec de l'acide chlorhydrique concentré, dans un tube scellé, se dédouble en une base, l'*ecgonine* (ainsi nommée par Wœhler, du grec *exgonos*, rejeton, à cause de son mode d'origine), en acide benzoïque et alcool méthylique.

Cette réaction a été étudiée par Lossen et lui a permis d'assigner à la cocaïne sa formule actuelle :



L'*ecgonine* est une base à saveur douceâtre, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool. Le même auteur a observé dans cette réaction la formation d'un deuxième alcaloïde provenant du dédoublement de la cocaïne et dont le chlorhydrate soluble dans l'alcool absolu fournit de gros cristaux. Cet alcaloïde n'a pas été encore étudié.

Préparation de la cocaïne. — Il existe un grand nombre de procédés de préparations de la cocaïne.

Procédé Niemann.— Déplacer les feuilles de coca, ou les faire digérer pendant 4 jours avec de l'alcool à 85° et une petite quantité d'acide sulfurique (1/50). Ajouter au liquide déplacé de la chaux en léger excès. Le liquide alcalin est décanté après repos, neutralisé par une quantité suffisante d'acide sulfurique et l'alcool est distillé. Il reste un résidu noir-verdâtre qu'on traite par l'eau. On filtre la solution de sulfate de cocaïne ainsi obtenue, on ajoute au liquide filtré du bicarbonate de soude qui précipite la cocaïne sous forme d'un dépôt brun, et on lave à l'éther en ajoutant une petite quantité d'acide chlorhydrique.

La solution étherée laisse déposer le chlorhydrate de cocaïne en une masse amorphe, qui cristallise peu à peu.

Würtz indique la purification par plusieurs cristallisations dans l'alcool.

Procédé Demarle.— Le procédé Demarle consiste à épuiser les feuilles de coca, grossièrement pulvérisées dans l'extracteur de Payen, avec de l'alcool à 85°. On continue l'opération comme dans le procédé Niemann.

Cette méthode est plus rapide et moins dispendieuse que la précédente.

Procédé Lossen.— Les feuilles de coca sont épuisées par l'eau à 60 ou 80°, par infusion ou lixiviation; les matières colorantes, le tannin, sont précipités par l'acétate de plomb. On se débarrasse du plomb en excès par le sulfate de soude; la liqueur évaporée, puis traitée par le carbonate de soude, est agitée avec de l'éther qui enlève la cocaïne.

L'inconvénient de ce procédé est qu'il faut traiter par une grande quantité d'eau pour dissoudre tout l'alcaloïde, celui-ci étant très peu soluble dans ce liquide.

Procédé Cazeneuve. — Ce procédé permet d'épuiser plus complètement les feuilles de coca. Il consiste à pulvériser les feuilles avec du sable pur et les mêler avec 100 gr. à 150 gr. de chaux éteinte. Mettre au bain-marie pendant une demi-heure; retriturer la masse encore humide, la sécher, l'épuiser par l'éther à 65°; distiller l'éther au bain-marie. Le résidu est repris par l'acide chlorhydrique en évitant un excès d'acide. Le chlorhydrate ainsi formé est obtenu par concentration des liqueurs; on le décompose par la chaux, on le reprend par l'alcool bouillant et on concentre jusqu'à cristallisation.

Procédé Truphème (1). — Les feuilles de coca hachées sont épuisées par l'éther dans l'extracteur à distillation continue de Payen. On distille la liqueur vert-noirâtre obtenue et on évapore jusqu'à siccité. On a, à la fin de l'évaporation, un produit vert foncé, fondant à 75°.

On le dissout dans l'eau distillée bouillante pour en retirer l'alcaloïde. Le produit restant contient la cire de coca impure. On incorpore dans la solution de la magnésie, et on évapore à siccité. La substance, obtenue en poudre fine, est traitée par l'alcool amylique, qui laisse déposer les cristaux de cocaïne, à peine jaunâtres. Une nouvelle cristallisation suffit pour obtenir des cristaux incolores.

Ce procédé, qui d'après Truphème donne d'excellents résultats, lorsqu'on opère sur de petites quantités de feuilles, doit être abandonné lorsqu'il faut en traiter de grandes quantités.

(1) De la cocaïne. — Truphème. — Thèse de l'Ecole de Pharmacie de Montpellier.

Il existe un autre procédé, qui permet un épuisement assez complet, il a été indiqué par Castaing.

Procédé Castaing. — On traite la feuille de coca par huit fois son poids d'eau bouillante, puis le mélange est jeté dans le percolateur; on laisse écouler et on verse sur les feuilles huit fois leur poids d'alcool à 85°. On mélange les deux liqueurs, on les précipite par l'acétate de plomb, on décante à l'aide d'un siphon et l'on ajoute du sulfate de sodium pour précipiter le plomb. On évapore doucement le liquide en consistance sirupeuse. On reprend par l'eau pour séparer les matières résineuses et l'on précipite par le carbonate de soude. Le précipité obtenu est soumis jusqu'à épuisement à l'action de l'éther; ce dernier liquide évaporé donne de la cocaïne impure, cristalline, d'un jaune-brun et d'une odeur désagréable. Pour enlever la matière colorante, on traite le produit impur une ou deux fois par l'alcool froid.

Procédé Bignon (de Lima)(1).—Le mode opératoire employé par Bignon de Lima est le suivant :

On fait macérer les feuilles de coca pendant 48 heures dans une solution à 20° B. de carbonate de soude. On les fait sécher, puis on les traite par déplacement au moyen des huiles légères de pétrole ou de benzine ; l'hydrocarbure dissout la cocaïne, mise en liberté par le carbonate alcalin ; on laisse déposer, on décante et on agite ensuite la solution avec de l'eau acidulée au 1/10 avec de l'acide chlorhydrique; il se forme ainsi du chlorhydrate de cocaïne qui reste en solution dans la liqueur inférieure. Il suffit de précipiter par le carbonate de soude le chlorhydrate ainsi obtenu pour avoir de la cocaïne pure.

(1) *Union pharmaceutique*, 1885.

Synthèse de la cocaïne (1). — La cocaïne a été préparée synthétiquement par Liebermann et Gissel, en partant des alcaloïdes amorphes, notamment l'ecgonine, qui accompagnent toujours la cocaïne dans la feuille sèche de l'Erythroxylon coca. Ces alcaloïdes semblent résulter de l'altération de la cocaïne et gênent dans l'extraction de celle-ci, parce qu'il est difficile de les en séparer.

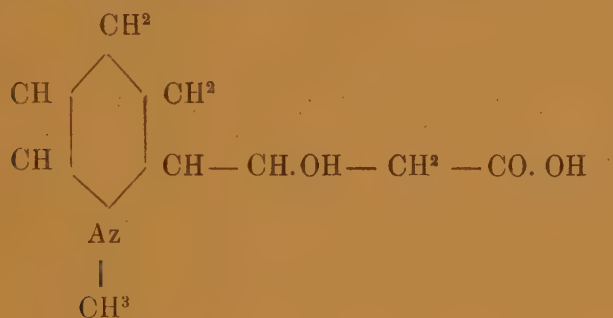
D'après Bignon, la feuille fraîche de coca ne contient que de la cocaïne; par la dessiccation et le transport, la cocaïne, qui est très instable, se décompose en partie et fournit des alcaloïdes amorphes.

La synthèse de la cocaïne s'effectue de la façon suivante (2) :

Une des bases amorphes, l'isatropylcocaïne, par exemple, qui ne diffère de la cocaïne que par $C^2 H^2$, est chauffée avec de l'acide chlorhydrique; elle donne de l'alcool méthylique, de l'acide isatropique et de l'ecgonine, d'après la réaction



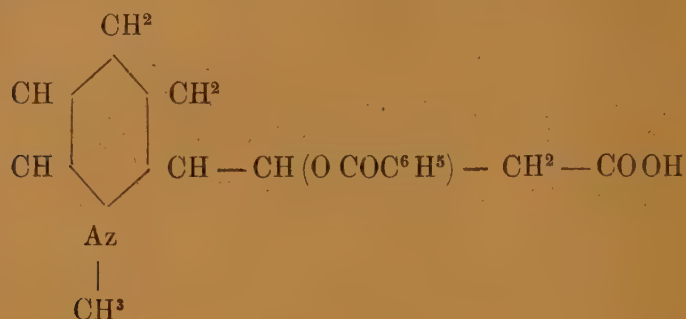
La cocaïne n'étant qu'un éther méthylique de l'ecgonine est transformée en ecgonine benzoïque.



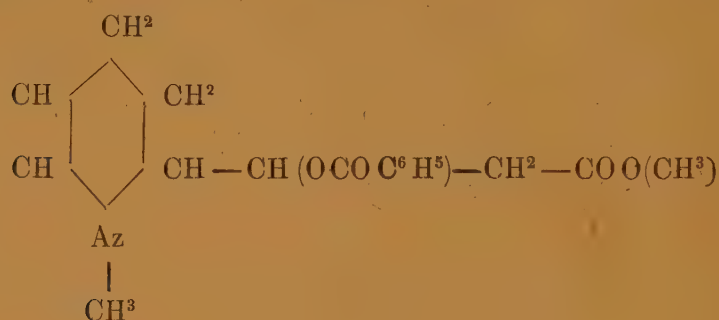
(1) Journal de Pharmacie et de Chimie, p. 252, t. XIX.

(2) Nouveaux remèdes, 1885.

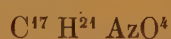
Ecgonine ou méthyltétrahydropyridile de l'acide β oxypropionique.



Ecgonine benzoïlique. — L'ecgonine benzoïlique est transformée en chlorhydrate de cocaïne en traitant sa solution dans l'alcool méthylique par l'acide chlorhydrique gazeux. Elle se transforme en méthyl-benzoïl-ecgonine. La cocaïne étant l'éther méthylique de l'ecgonine benzoïlée a donc pour formule:



ou en formule brute.



La cocaïne synthétique présenterait l'avantage de ne renfermer aucune trace des autres alcaloïdes contenus dans les feuilles de coca et dont l'action est si différente.

L'un de ces alcaloïdes, l'isatropylcocaïne, dont la synthèse a été effectuée par Liebermann, serait un poison puissant et on lui attribuerait les accidents produits par l'emploi de cocaïnes impures.

Le chlorhydrate de cocaïne cristallisé, préparé avec la cocaïne synthétique, ne renferme pas d'isatropylcocaïne et peut être employé en toute sécurité.

L'isatropylcocaïne fournit un exemple frappant des difficultés que présente la synthèse des alcaloïdes. Liebermann a étudié les acides isotropiques γ , δ et ϵ , qui, joints à l'acide α de Lossen et à l'acide isotropique ζ de Fittig, permettent de préparer cinq isatropylcocaïnes isomériques et qui peuvent être douées de propriétés différentes au point de vue physiologique.

Du reste, l'aptitude du noyau de la cocaïne à former de nouvelles combinaisons paraît être très remarquable.

Dans quelques récentes expériences, le Dr Einhorn a obtenu, comme produit d'oxydation de la benzoylecgonine, un nouvel acide auquel il a donné le nom d'*acide cocaylbenzoyloxyacétique*. En faisant passer dans une solution de cet acide dans un alcool, un courant d'acide chlorhydrique gazeux, on obtient l'éther correspondant; on peut, par ce moyen, préparer une série de nouveaux alcaloïdes qui sont les homologues immédiatement inférieurs des éthers correspondants de l'ecgonine.

Il est fort probable que ceux-ci n'auront qu'un intérêt purement scientifique, le plus important, décrit à l'heure actuelle, étant l'éther éthylique qui, d'après ce qui précède, se trouve être un métamère de la cocaïne elle-même.

Ce composé, qui porte le nom un peu long d'éther, *cocailbenzoyloxyacétique*, a été obtenu, jusqu'à présent, sous l'aspect d'une huile claire et transparente, mais il forme de beaux

sels cristallisés, parmi lesquels on a décrit le chlorhydrate, le bromhydrate, l'iodhydrate et le sel double d'or et d'alcaloïde.

En plus des composés déjà connus de la cocaïne, le professeur Liebermann vient de préparer l'*anisylcocaïne*, la première étape étant la formation de l'anisylecgonine, par combinaison de l'ecgonine, de l'anhydride benzoïque et de l'eau.

Ce composé est ensuite méthylé.

Nous avons vu que les feuilles sèches de coca contenaient des alcaloïdes amorphes et n'ayant pas les mêmes propriétés que la cocaïne. MacLagan indique un moyen de déceler cette cocaïne amorphe dans la cocaïne cristallisée.

Voici la façon d'opérer :

Dissoudre dans un verre conique 5 centigr. de cocaïne à essayer dans 60 c. c. d'eau, ajouter une ou deux gouttes d'ammoniaque et frotter les parois du vase avec une baguette de verre.

Si la cocaïne est pure, il se forme des stries sur les parois frottées et un précipité floconneux se déposant rapidement, tandis que la liqueur surnageant est limpide.

S'il y a de la cocaïne amorphe, même en petite quantité, il ne se produit ni stries, ni précipité; le liquide devient laiteux et, quelque temps après, la surface prend un aspect oléagineux (1).

(1) Mopiteur de la Pharmacie, déc. 1888, et Journal de Pharmacie et de Chimie, p. 252, t. XIX.

TOXICOLOGIE ET RECHERCHE DE LA COCAÏNE

Nous sortirions de notre sujet si, dans notre travail surtout pharmaceutique, nous citions les expériences que les physiologistes ont faites avec la cocaïne.

Notre rôle doit se borner à étudier, d'une manière générale, l'action de la cocaïne, en nous basant sur les observations les plus concluantes.

Le D^r Bignon de Lima résume les expériences entreprises sur l'homme et sur les animaux de la façon suivante :

La cocaïne agit principalement sur la sécrétion rénale en la ralentissant empêchant en partie l'élimination des produits d'oxydation et produisant alors les premiers symptômes d'une légère urémie. A dose massive, elle produit l'anurie et, par suite, des accidents urémiques graves, tels que les attaques nerveuses convulsives ; elle n'est toxique que d'une manière indirecte. Quand la dose est assez élevée pour prolonger l'anurie, jusqu'à accumulation des produits toxiques de l'urine, en quantité suffisante pour amener la mort, celle-ci a toujours lieu en offrant tous les symptômes de l'empoisonnement urémique.

Les D^{rs} Schmidt et Rank ont observé, après un usage persistant de la cocaïne, des hallucinations et des accès de manie avec exagération des réflexes, tremblement musculaire.

Un pharmacien de Breslau, voulant en finir avec la vie, avait absorbé d'un seul trait 2 gram. de cocaïne, il tomba dans un état léthargique qui se prolongea quatre jours, après quoi, il se réveilla en bonne santé.

En 1887, le professeur Kolomin, de St-Pétersbourg, devant

un auditoire nombreux, voulant expérimenter pour la première fois les propriétés anesthésiques de la cocaïne, fit à une dame, âgée de 22 ans, une injection de 1 gr. 50 de chlorhydrate de cocaïne. Il eut soin de déclarer que les médecins français employaient des doses presque doubles de cet alcaloïde. L'opération fut facile, mais peu après la dame mourut. A la suite de cet accident, le docteur Kolomin s'est suicidé (1).

Dans la même année, *The Am. Journal of pharmacy* signale un cas d'empoisonnement par la cocaïne, caractérisé par la surdité, la perte de la vision, du mouvement et de la sensibilité. Le D^r Schilling aurait rapidement enrayé le mal au moyen d'inhalations de nitrate d'amyle (2).

En 1889, un cas d'empoisonnement mortel par la cocaïne a été observé en Angleterre, à l'University College Hospital.

Une solution de 1 gr. de cocaine dans 30 gr. d'eau, qui était destinée à être injectée dans la vessie, avait été ingérée par erreur dans les voies digestives.

Le *Medical News* a également signalé un empoisonnement mortel qui s'est produit à Philadelphie.

Le D^r Simes, se préparant à pratiquer l'uréthrotomie interne sur un malade atteint de rétrécissement urétral, avait fait une injection dans le canal avec 3 gr. 60 d'une solution de chlorhydrate de cocaine au 1/20 dans le but d'anesthésier la muqueuse.

Dès que l'injection fut faite, le malade fut pris de secousses convulsives dans le visage, avec fixation du regard, dilatation des pupilles et écume à la bouche ; la respiration devint de plus en plus embarrassée ; il se produisit des convulsions épileptiformes qui allèrent en augmentant, le pouls devint irrégulier, le malade succomba en 20 minutes.

(1) Union pharmaceutique, novembre 1887.

(2) Union pharmaceutique, 1886 : Sur un cas d'empoisonnement par la cocaïne.

De ces diverses observations, il semble résulter que la cocaïne, bien que provoquant des accidents toxiques à faible doses, ne constituerait un poison capable de donner la mort qu'à des doses élevées. L'emploi si fréquent de cet alcaloïde dans la thérapeutique démontre suffisamment que la cocaïne est un très bon anesthésique local et ne présente aucun danger ingéré à des doses raisonnables.

Lorsque des effets toxiques surviennent à la suite d'une forte dose de cocaïne, on les combattra par des excitants énergiques. Les émético-cathartiques, les frictions sèches, le massage, les révulsifs, seront d'une très grande utilité. Les docteurs Grasset et Jaumes ont employé avec succès l'hydrate de chloral, qui serait, d'après eux, l'antagoniste de la cocaïne, tant au point de vue excito-moteur qu'au point de vue thermique.

Les inhalations de nitrate d'amyle et les injections sous-cutanées d'éther sont préconisées.

Bignon de Lima a fait absorber par voie stomacale, à un chien, une dose de strychnine cristallisée, ne dépassant pas 0,002 milligr. par kilogr. Il a ensuite poussé des injections hypodermiques de cocaïne jusqu'à complète élimination du poison. Le chien a pu être sauvé et ne s'est nullement ressenti de cette expérience.

La même expérience réussit, même après que le premier accès tétanique se fut produit.

D'après cet auteur, la cocaïne serait l'antagoniste de la strychnine.

Recherche du poison. — La meilleure méthode pour isoler le poison est le procédé de Stass (1)

La cocaïne sera ensuite caractérisée par les réactifs que nous avons cités dans le second chapitre de ce travail.

Pour terminer ces quelques données toxicologiques, exa-

(1) Alcaloïdes. — Dupuy.

minons comment la cocaïne se comporte vis-à-vis de quelques corps employés en thérapeutique.

Le chloral, comme nous l'avons vu, est un antagoniste de la cocaïne.

L'antipyrine n'agit pas sur l'hyperthermie provoquée par la cocaïne (Grasset et Jeannel).

Une instillation de cocaïne, consécutive à celle de l'atropine, augmente la mydriase, obtenue par cette dernière (1).

Une pupille contractée par la pilocarpine ou l'éserine est ramenée par des instillations de cocaïne à son état normal.

Inversement, une pupille dilatée par la cocaïne est contractée par l'éserine (Holtzke).

Si le chloral, l'atropine, la pilocarpine, l'éserine, sont des antagonistes physiologiques de la cocaïne, la morphine présente, au contraire, comme calmant, une grande analogie avec elle.

Frend et Dujardin-Beaumetz ont guéri des morphinomanes en leur injectant trois fois par jour, pendant 10 jours, 0,10 de cocaïne. De plus, il est à remarquer qu'il n'y a pas à craindre avec la cocaïne le même inconvénient qu'avec la morphine, l'accoutumance, puisque Labbé a soulagé pendant deux mois, et toujours avec la même dose de cocaïne, un malade affligé d'une ulcération très douloureuse.

L'emploi de la cocaïne peut donc être étendu, car on n'est pas dans la nécessité d'augmenter la dose pour maintenir l'effet.

M. Massol, professeur à l'Ecole de Pharmacie de Montpellier, a fait connaître dans la *Gazette des Hôpitaux* les doses maxima de cocaïne (2).

0,10 dose maxima pour une dose.

0,30 dose maxima pour 24 heures.

(1) Alcaloïdes de Dupuy. Toxicologie de la cocaïne.

(2) *Gazette des Hôpitaux*, 1885.

SELS DE COCAÏNE

Chlorhydrate de cocaïne. — Le plus usité de tous les sels de cocaïne est le chlorhydrate.

Le chlorhydrate de cocaïne est un corps qui cristallise en minces aiguilles blanches ayant, au premier abord, l'aspect amorphe ; il a ordinairement une odeur particulière, plus marquée que celle de l'alcaloïde lui-même, de même que son action est plus intense que celle de ce dernier. Sa saveur est faiblement acide et un peu amère. Il est soluble dans quatre parties d'eau ; soluble également dans l'alcool, l'éther, l'huile et la vaseline.

La solution d'iode versée dans une solution aqueuse de ce sel donne un précipité rouge-brun.

Les alcalis caustiques donnent un précipité blanc, cristallin, peu soluble dans l'eau, plus soluble dans l'alcool et l'éther.

Les acides sulfurique, azotique et chlorhydrique le dissolvent avec effervescence et dégagement de chaleur, mais sans se colorer.

On obtient facilement le chlorhydrate de cocaïne en neutralisant, par l'acide chlorhydrique pur, la cocaïne en solution et en faisant cristalliser.

Le chlorhydrate de cocaïne étant le sel le plus employé, il nous a paru intéressant de signaler la méthode à suivre pour s'assurer de sa pureté :

1° *Essai chimique.* — Mêler dans un tube 5 c.c. d'une solution titrée de chlorhydrate de cocaïne, avec du carbonate de soude, agiter ensuite avec de l'éther de pétrole. Au bout de quelques instants, décanner celui-ci, évaporer et peser la cocaïne basique.

Du poids de cette cocaïne basique, on en déduira facilement le poids de chlorhydrate de cocaïne.

2° *Essai physiologique.* — Instiller dans l'œil 2 gouttes d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1/20; au bout de 40 secondes, on doit obtenir l'anesthésie complète de l'œil.

On a falsifié quelquefois le chlorhydrate de cocaïne avec de l'acide borique. On pourra facilement déceler ce dernier corps, grâce à la propriété qu'il a de colorer la flamme en vert.

Le chlorhydrate de cocaïne ne doit laisser aucun résidu lorsqu'on le chauffe sur une lame de platine.

Bromhydrate de cocaïne. — C'est un sel blanc, parfaitement cristallisé, possédant la même action que le chlorhydrate.

Sulfate de cocaïne. — Ce sel se prépare directement par la neutralisation de l'alcaloïde à l'aide de l'acide étendu.

Après évaporation, il se présente d'abord sous la forme d'une masse gommeuse, et ce n'est qu'après un certain temps qu'il cristallise.

Le *phénate de cocaïne* présente l'aspect du miel, il devient de plus en plus visqueux à mesure que la préparation est moins fraîche. Son absorption est beaucoup plus lente que celle du chlorhydrate de cocaïne; aussi même employé à

petite dose, il agit longtemps comme anesthésique local ; de plus on s'expose moins aux phénomènes d'intoxication. C'est ainsi que dans un cas, le D^r Merk est allé, sans inconvénient aucun, jusqu'à 1 gr. en 24 heures.

Le *cantharidate de cocaïne* (1) s'obtient en faisant réagir ensemble 2 parties de chlorhydrate de cocaïne, 1 partie de cantharidine et 2 parties de soude caustique.

Le cantharidate de cocaïne est une poudre blanche, amorphe, inodore, à saveur piquante, très soluble dans l'eau chaude, peu dans l'eau froide. Le D^r Hennig l'emploie en solution dans l'eau chloroformée.

Dose : 1/10 à un demi-milligramme en injection.

Tropacocaïne. — MM. Viau et Pillet ont expérimenté le chlorhydrate de tropacocaïne, et ils ont déduit de l'ensemble de leurs expériences les conclusions suivantes :

1° Le chlorhydrate de tropacocaïne possède des propriétés anesthésiques locales, analogues à celles de la cocaïne.

2° La dose à employer varie selon l'étendue et la profondeur des tissus à anesthésier, ainsi que selon la durée de l'opération.

3° L'anesthésie produite par la tropacocaïne paraît aussi intense que celle déterminée par la cocaïne (2).

Dextro-cocaïne (3). — L'ecgonine, traitée par la potasse, est convertie en une base qui diffère de l'ecgonine ordinaire parce qu'elle est beaucoup moins soluble dans C²H⁵OH absolu et à un point de fusion plus élevé, et surtout par son pouvoir rotatoire droit. On a préparé avec cette dextro-ecgo-

(1) Notes sur les nouveaux remèdes. — Adrian.

(2) Répertoire de Pharmacie (mars 1893).

(3) *Journal de pharmacie et de chimie*, p. 156, 1890.

nine une dextro-cocaïne huileuse et incolore qui donne un chlorhydrate en beaux cristaux, moins soluble que le chlorhydrate ordinaire et fondant à 205° au lieu de 181°5.

Cette dextro-cocaïne est aussi anesthésique que la cocaïne ordinaire, mais son action est moins rapide et a moins de durée (Einhorn et Macquard).

La *méthyl-cocaïne* ($C^{18}H^{23}AzO^4$) a été trouvée dans les eaux mères de la préparation de l'ecgonine; elle paraît provenir de la méthyl-ecgonine préexistant parmi les autres produits de la décomposition des bases naturelles.

Elle se présente en beaux cristaux rayonnants, fusibles à 46°, moins décomposables par la chaleur que la cocaïne ordinaire.

La méthyl-cocaïne est dextrogyre (1).

Saccharine cocaïnée. — C'est une combinaison de la saccharine avec la cocaïne.

Le *citrate de cocaïne* est en petits cristaux déliquescents. Il est rarement employé.

L'*oxalate de cocaïne* se présente en cristaux confus. Lossen a préparé un oxalade acide en cristaux très déliés, auxquels il assigne la formule :



Le *salicylate de cocaïne* a l'avantage sur les autres sels de mieux se conserver à l'état de dissolution. Il est recommandé pour les yeux.

Nous citerons encore *le benzoate, l'oléate et le tartrate de cocaïne* qui sont rarement employés.

Tous les sels de cocaïne peuvent s'obtenir facilement en faisant agir l'acide sur l'alcaloïde

(1) Répertoire de pharmacie, mai 1893.

PRÉPARATIONS GALÉNIQUES

La cocaïne est un corps employé sous une foule de formes. Aussi sa pharmacologie est-elle très longue et très variée. Néanmoins, nous pouvons diviser les médicaments dans lesquels entre la cocaïne en deux classes : *Médicaments pour l'usage externe* ; *Médicaments pour l'usage interne*.

I. — MÉDICAMENTS POUR L'USAGE EXTERNE

Collyre.—Comme collyre, on peut administrer à chaque instillation 2 à 3 gouttes d'une solution de cocaïne à 5 %.

Chlorhydrate de cocaïne.	1 gr.
Eau distillée	20 gr.

Barette, dans le *Répertoire de thérapeutique*, a recommandé la formule suivante :

Eau distillée	10 gr.
Sublimé corrosif.	0,002 milligr.
Chlorhydrate de cocaïne	0,50 centigr.

La solution est chauffée jusqu'à l'ébullition. On laisse refroidir et on filtre.

Le sublimé pouvant avoir des inconvénients pour l'œil, il est préférable d'employer la solution précédente, préparée récemment. Si le collyre devait être conservé un certain

temps, on associerait l'alcaloïde à l'acide salicylique ou on se servirait du salicylate de cocaïne.

Le sublimé corrosif ajouté pour la conservation des solutions de chlorhydrate de cocaïne peut avoir non seulement des inconvénients au point de vue thérapeutique, mais encore des inconvénients au point de vue de la décomposition du médicament. Il n'y a pas, à proprement parler, incompatibilité absolue entre le sublimé corrosif et le chlorhydrate de cocaïne, mais il se produit des précipités lorsqu'on mélange deux liqueurs renfermant ces deux corps en solution.

C'est ainsi qu'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1/25 donne un précipité abondant lorsqu'on y verse une solution de sublimé au 1/25; un précipité moins abondant, lorsque la solution de sublimé est à 1/100 et pas de précipité lorsque cette dernière solution est à 1/1000.

Quand la solution de chlorhydrate de cocaïne est à 1/10, les trois solutions de sublimé successivement à 1/25, 1/100 et 1/1000 donnent, dans les trois cas, un précipité abondant.

En résumé, le sublimé corrosif pourra être associé au chlorhydrate de cocaïne, à condition que les doses ne soient pas élevées (1).

Il est à remarquer, ici, que la cocaïne est à peu près le seul alcaloïde présentant cette particularité. L'atropine, la duboisine, l'éserine, la morphine, la pilocarpine, peuvent être associées presque en toutes proportions au bichlorure de mercure.

Solutions pour badigeonnages

a. Chlorhydrate de cocaïne . . .	1 gram.
Eau distillée	8 —
Alcool de vin rectifié	2 —

(1) Notes de pharmacie pratique. Fr. Gay.

ou encore :

b. Chlorhydrate de cocaïne . . .	1 gram.
Eau distillée	3 —
Alcool de vin rectifié	2 —

Le D^r Byron utilise avec succès les solutions de cocaïne dans la vaseline liquide. Ces solutions présentent le grand avantage, sur les solutions aqueuses, qu'elles sont inaltérables.

L'huile de vaseline dissout environ 2 o/o de chlorhydrate de cocaïne, et la solution qu'elle fournit peut être employée telle qu'elle, soit pour anesthésie locale, soit pour être instillée dans les yeux.

On associe quelquefois le borax à la cocaïne dans les solutions de cet alcaloïde. Il est nécessaire d'ajouter quelques gouttes de glycérine pour empêcher le liquide de se troubler.

M. Gay, professeur à l'Ecole de Pharmacie de Montpellier, fait ajouter aux solutions de cocaïne, employées dans les hôpitaux de la même ville, de l'acide borique, pour empêcher leur décomposition (environ 0,05 centigr. pour 5 gr. de collyre).

Pulvérisation.— Les pulvérisations à base de cocaïne ont été expérimentées à la clinique du professeur Schröder, de Vienne, mais il a été constaté que même avec des solutions concentrées, l'anesthésie ne durait guère plus de deux minutes.

Malgré cette action momentanée, les pulvérisations de solutions de cocaïne peuvent être employées dans des cas où l'on aurait à agir dans des cavités qu'on ne pourrait atteindre autrement.

Injectons hypodermiques

- a. Chlorhydrate de cocaïne 10 gr.
Eau distillée 100 c. c.

1^{re} représente 0 gr. 10 de chlorhydrate de cocaïne; on peut même pousser, selon Laborde, jusqu'à 2^{es} de la solution ci-dessus, sans inconvénients.

Mais 0,01 suffit, d'après le Dr Grasset, si l'on ne désire qu'une anesthésie cutanée locale.

Le Dr Merk préconise les formules suivantes :

- a. Phénate de cocaïne 0,1
Alcool dilué 5 gr.
Eau distillée 5 gr.

1 à 3 seringues de Pravaz, dans les cas de pleurésie ou de catarrhe nasal chez les jeunes enfants.

- b. Phénate de cocaïne 1 gr.
Alcool absolu 10 gr.

Demi-seringue de Pravaz — Très douloureux.

Neudoerfer emploie l'injection suivante pour anesthésie locale :

- c. Chlorhydrate de cocaïne 1 gr.
Eau de laurier-cerise 100 gr.

Une seringue à injecter.

Pommade à la cocaïne

- Chlorhydrate de cocaïne . . . 0 gr. 50.
Lanoline 20 gr.

Employée avec succès dans les brûlures, on obtient non seulement l'occlusion, mais on abolit encore la douleur. Il faut que la cocaïne soit pure et que le mélange soit récemment fait.

Poudres à base de cocaïne

- a.* Phénate de cocaïne 0 gr. 20
Poudre de racine de tormentille }
Café torréfié } 5 gr.

M. S. A. Rhume de cerveau chronique.

- b.* Phénate de cocaïne 0 gr. 2
Antifébrine. 2 gr.

M. S. A. A priser dans le rhume de cerveau.

Coton à la cocaïne

Solution de cocaïne à 3 o/o. 1 p.
Coton absorbant 1 p.

Saturez le coton avec la solution, faites-le sécher dans un courant d'air chaud et rendez au coton sec son aspect ordinaire en le soumettant à un nouveau cardage.

Cette préparation est recommandée comme trouvant de fréquentes applications pour calmer la douleur.

Coton à la cocaïne pour douleurs dentaires

Solution de cocaïne à 3 o/o. . 28 gr.
Sulfate de morphine. 0 » 75
Coton absorbant 28 »

Dissoudre la morphine dans la solution et procéder comme il vient d'être dit ci-dessus.

On introduit dans la dent une parcelle de ce coton. On en introduit également dans le conduit de l'oreille après l'avoir humecté d'eau, de laudanum ou d'alcool.

II. — MÉDICAMENTS POUR L'USAGE INTERNE

Elixir

Chlorhydrate de cocaïne.	0.13 cent.
Alcool.	50 gr.
Sirop de sucre	100 »
Eau de fleurs d'oranger.	45 »

Chaque cuillerée à bouche contient 10 milligrammes de principe actif. Une cuillerée après chaque repas et au moment des crises. Il est préconisé dans les gastrites, dyspepsies ; il calme aussi les douleurs de l'estomac résultant d'ulcérations et d'affections cancéreuses.

Pastilles

Chlorhydrate de cocaïne	Q. S
Sucre	Q. S
Gomme adragante.	Q. S

Faire des pastilles contenant 0,002 milligr. — Doses, de 6 à 8 par jour.

Potion

Chlorhydrate de cocaïne.	0.15 cent.
Alcool.	50 gr.
Eau de menthe.	150 »
Sirop de sucre.	50 »

Une cuillerée à café toutes les deux heures contre le mal de mer.

Sirop composé (Pharmacopée allemande)

Phosphate de chaux précipité	20 gr.
Phosphate de fer.	8 »
Acide phosphorique dilué.	Q. S pour dissoudre.
Teinture d'écorces d'oranges.	12 »
Chlorhydrate de cocaïne.	1 »
Sucre	Q. S.
Acide chlorhydrique et eau distillée.	Q. S.

Dissoudre le phosphate de chaux dans l'acide phosphorique à une faible chaleur ; le phosphate de fer se dissout, puis reprécipite ; ajouter à la solution, en agitant sans cesse, de l'acide chlorhydrique en quantité aussi faible que possible et goutte à goutte, jusqu'à dissolution complète des sels. Agiter de temps en temps. Filtrer après refroidissement.

Le poids de la liqueur sirupeuse ainsi obtenue, additionnée d'eau distillée, doit être de 500 gr. environ.

Dissoudre le chlorhydrate de cocaïne dans la teinture d'oranges et ajouter cette dissolution au liquide sirupeux. Le poids total doit être complété à 900.

Ajouter du sucre et de l'eau distillée en quantité suffisante pour que le produit obtenu ait une densité moyenne de 1,250.

On commence par donner de faibles doses et on augmente progressivement jusqu'à 8, 10 gr. Deux fois par jour, une demi-heure avant chaque repas.

FIN

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 14 décembre 1893.
Pour le Recteur,
L'Inspecteur d'Académie délégué,
J. YON.

Vu et approuve
Montpellier, le 13 décembre 1893
Le Directeur,
J.-E. DIACON.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Acide nitrique pur.

Acétate de baryte.

Phosphate de soude.

Bleu de Prusse.

Fulmi-coton.

Teinture de coca.

Vin de coca.

Extrait de coca.
